

**O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni Saqlash Vazirlig
Toshkent Farmatsevtika instituti
Токсикологик КИМЙО КАФЕДРАСИ**



Ma'ruza №5

Mavzu: Biokimyoning genetik asoslari.

Nuklein kislotalarning tuzilish darajalari.

Replikatsiyasi va transkripsiya

Ma'ruza rejasi:

- 1.Nuklein kislotalarning tarkibiy qismlari va tuzilish darajalari**
- 2.Genetik axborotni ko'chirish turlari va mexanizmlari**
- 3.Replikatsiya mexanizmi**
- 4.Transkripsiya mexanizmi**

**TOKSIKOLOGIK KIMYO
kafedrasi dotsenti
G.Yu.Malikova**

Toshkent 2022-2023

Azot asoslari

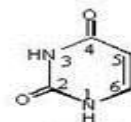
Nuklein kislotalarining azot asoslari kimyoviy tuzilishiga ko'ra 2 guruhga - purin va pirimidin asoslariga bo'linadi. Ularning orasida siyrak (minor) purin va pirimidinli asoslar mavjud.

Eng muhim purin asoslariga - adenin (A) va guanin (G); pirimidinlarga esa - sitozin (S), uratsil (U) va timin (T) kiradi. DNK tarkibiga A, G, S, T; RNK tarkibiga esa timindan bo'lak asoslarning hammasi va uratsil kiradi.

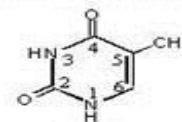
Minor asoslar asosan tRNK va rRNK da uchraydi. Ularga qo'shimcha metillangan purin va pirimidinli asoslar kiradi.

АЗОТЫСТЫЕ ОСНОВАНИЯ

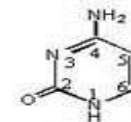
ПИРИМИДИНОВЫЕ



Урацил
U

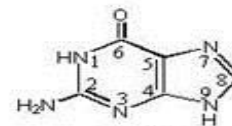


Тимин
T

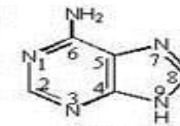


Цитозин
C

ПУРИНОВЫЕ



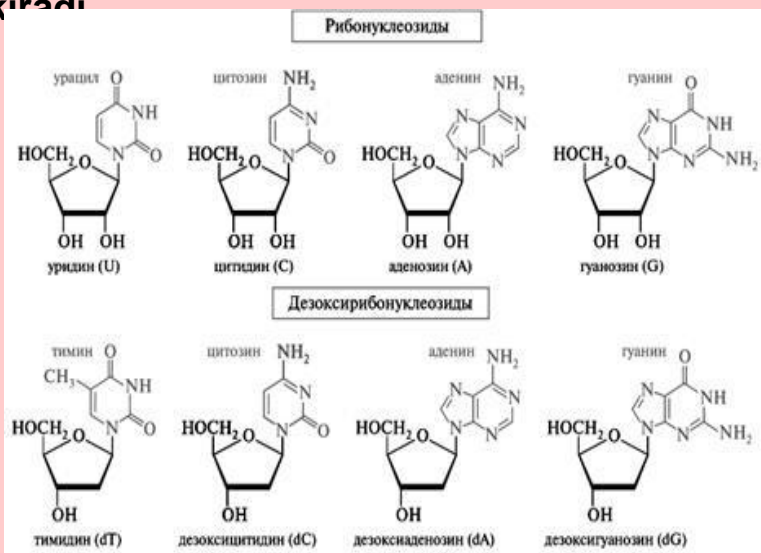
Гуанин
G



Аденин
A

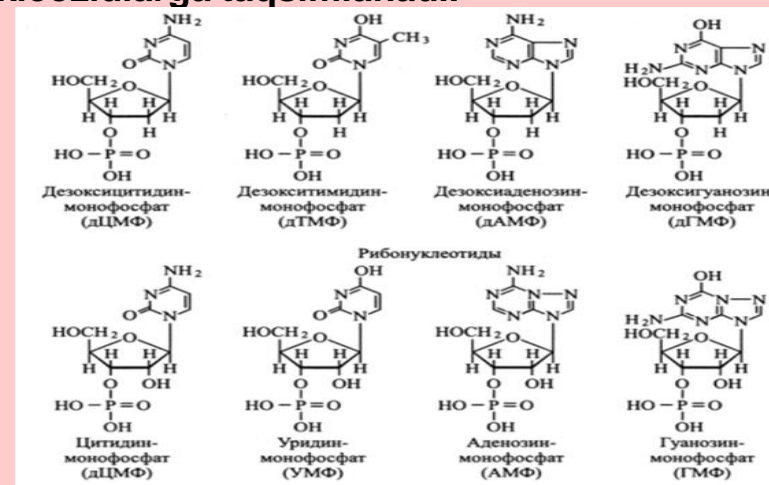
Nukleozidlar

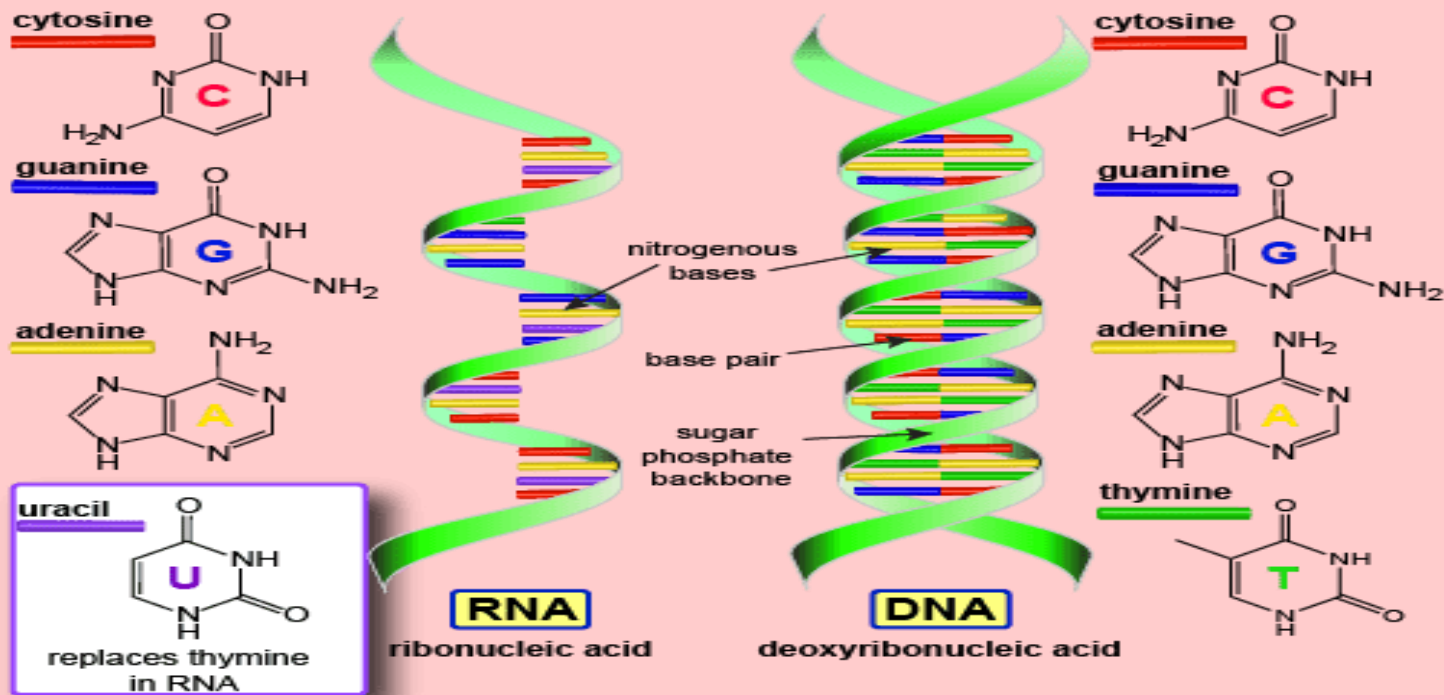
Azotli asosning pentoza bilan birikishidan hosil bo'lgan moddaga nukleozid deb aytiladi. Nukleozidlar N-glikozidlariga mansub. Ularda pentoza ning C-1 atomi purinning N-3 yoki pirimidinning N-1 atomi bilan bog'langan. Nukleozidlar pentoza turiga ko'ra tarkibida 2 xil -2-dezoksiriboza tutgani dezoksiribonukleozidlariga, riboza bo'lsa, ribonukleozidlariga taqsimlanadi.



Nukleotidlar

Nukleozidlarni fosfat kislota qoldig'i bilan birikishidan nukleotidlar hosil bo'ladi, ya'ni nukleotid tarkibi – azot asoslari, eglevod qoldig'i va fosfat kislota dan iborat.





Nuklein kislota komponentlari

- Ajratib olinib, tozalangan DNK va RNK maxsus sharoitda kislota (DNK) va ishqor (RNK) ta'sirida gidrolizlanadi; ko'pincha gidrolizlanish polinukleotidlardagi fosfodiefir bog'larini uzadigan maxsus fermentlar – nukleazalar ishtirokida bajariladi. Gidroliz natijasida nuklein kislotalarning struktura monomerlari - azot asosi, pentoza va fosfat kislota qoldiqlaridan iborat bo'lgan mononukleotidlar ajralib chiqadi

Nuklein kislotalar

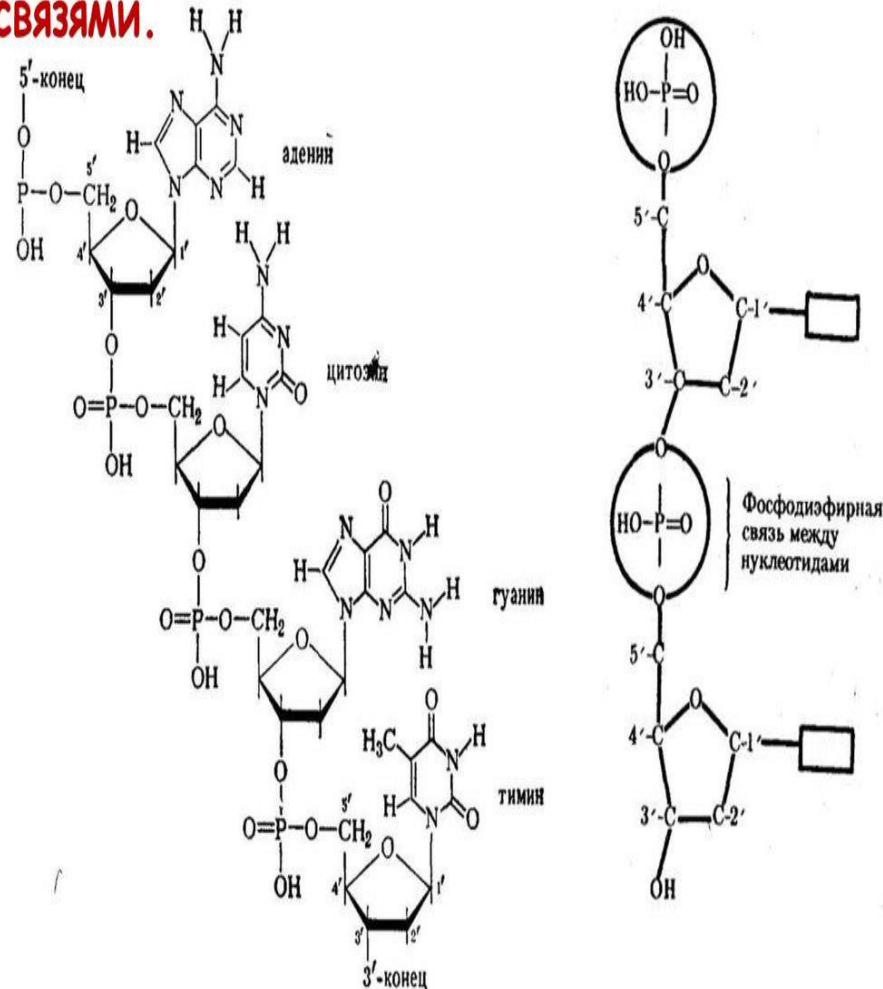
- polinukleotidlar — nukleotidlar qoldig'idan hosil bo'lgan yuqori molekularli organik birikmalar. Nuklein kislotalar tarkibiga qanday uglevod — dezoksiri-boza yoki riboza kirishiga qarab — dezoksiribonuklein kislota (DNK) va ribonuklein kislota (RNK)larga bo'linadi. Nukleotidlarning Nuklein kislotalardagi ket-ma-ketligi ularning birlamchi strukturasi belgilaydi. Nuklein kislotalar barcha tirik organizmlarning hujayralarida mav-jud bo'lib, irsiy (genetik) informa-siyani saqlash va nasldannaslga o'tkazishdek eng muhim funksiyani baja-radi, hujayra oqsillarining bu in-formatsiyani voqe qiluvchi sintezi jarayoniga ta'sir ko'rsatadi. Organizmda erkin holda bo'ladi, oqsillar bilan bir kompleks (nukleproteidlar)ni tashkil etadi

DNK va RNK ning birlamchi strukturasi

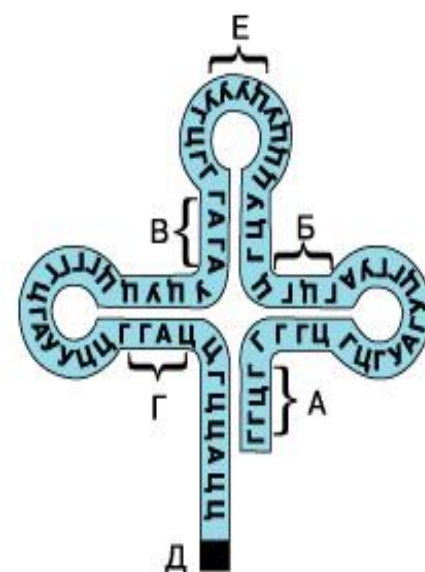
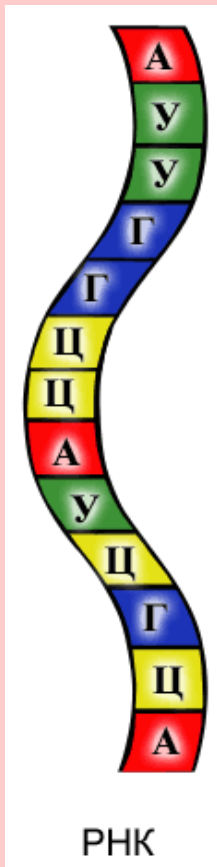
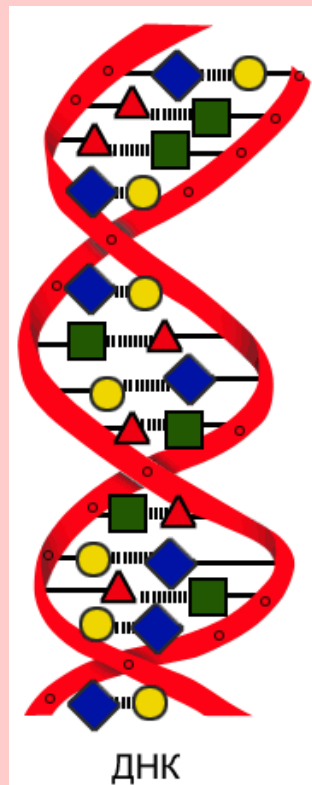
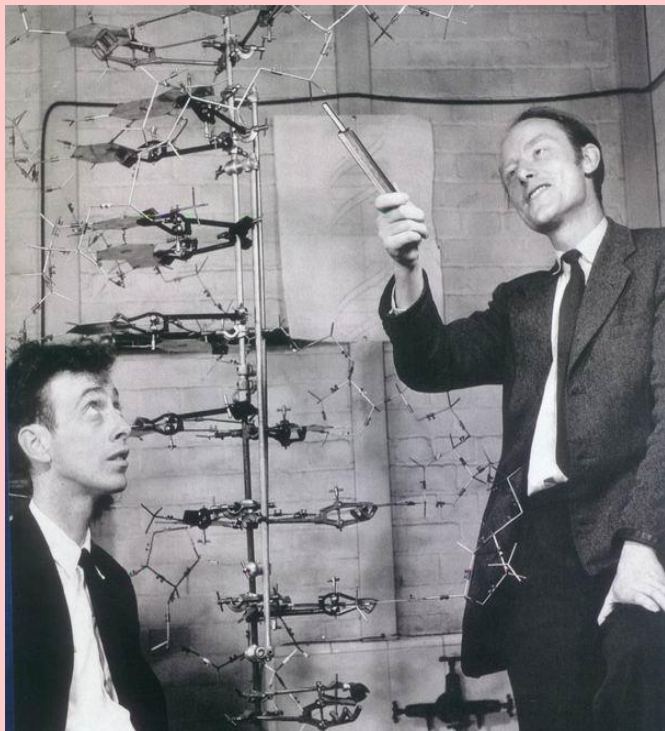
3' 5'- fosfodiefir bog'lari bilan bog'langan mononukleotidlarning to'g'ri chiziqli polinukleotid zanjiridan iborat. DNK va RNK birlamchi strukturasi tuzilish negizi bir xil:

mononukleotid zanjiridagi pentozaning 3'-gidroksil guruhi ikkinchi mononukleotiddagi pentozasillning 5'-gidroksil guruhi bilan kovalent bog' orqali bog'langan. Shu sababdan 3' 5'-fosfodiefirli bog'lar deb ataladi. DNK va RNK ning to'g'ri chiziqli zanjirining uzunligi ular tarkibidagi mononukleotidlar soniga bog'liq va ikkita oxiriga ega: ulardan birinchisi 3'-oxiri, ikkinchisi esa 5'-oxiri. nuklein kislotalari zanjirining yig'ilishida 5'-trifosfatlar Boshlang'ich material bo'lganligi sababli zanjirning 5'-oxiri tomoni oxiri tomoni esa erkin gidroksil guruhi tutadi, ya'ni ular 5'-3' ya 3'~5' yo'nalishga ega. Nuklein kislotalar zanjiri qutblidir. DNK ning genetik "matni" nukleotid tripletlari yordamida tuzilgan kodli "so'zlar"dan iborat bo'lib, kodogenlar deb ataladi. Barcha turdagi RNK ning birlamchi strukturasi to'g'risida ma'lumot saqlovchi DNK qismlariga *struktura genlari* deyiladi. Nuklein kislotalarning birlamchi strukturasi ularning yuqori darajadagi tuzilishini, ya'ni ikkilamchi va uchlamchi strukturalarini belgilaydi.

Цепь ДНК. Нуклеотиды одной цепи ДНК соединяются ковалентными связями.



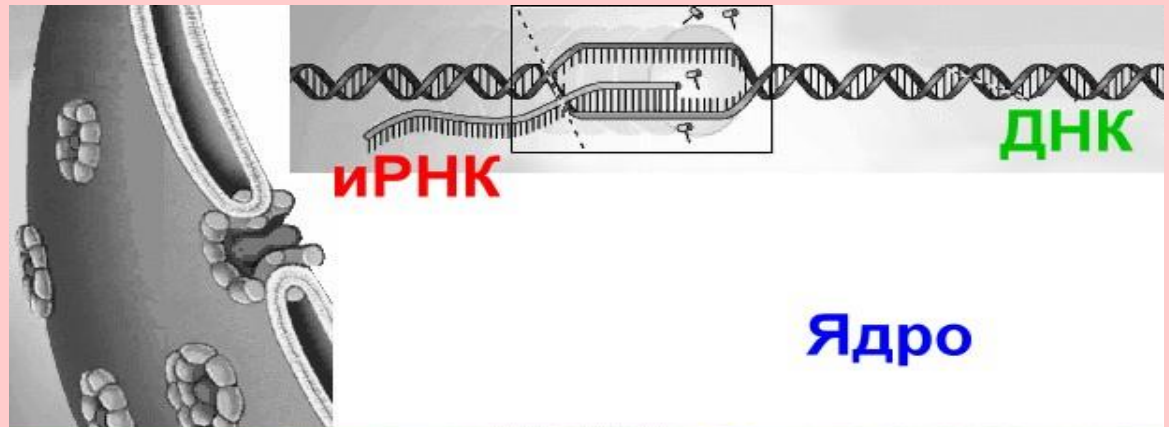
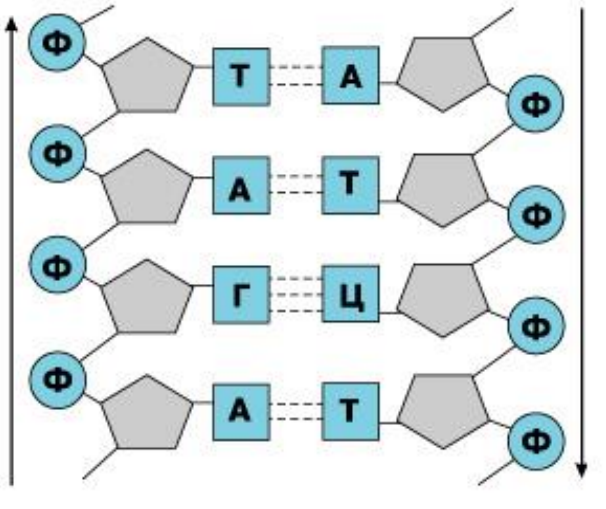
DNK va RNK strukturalari



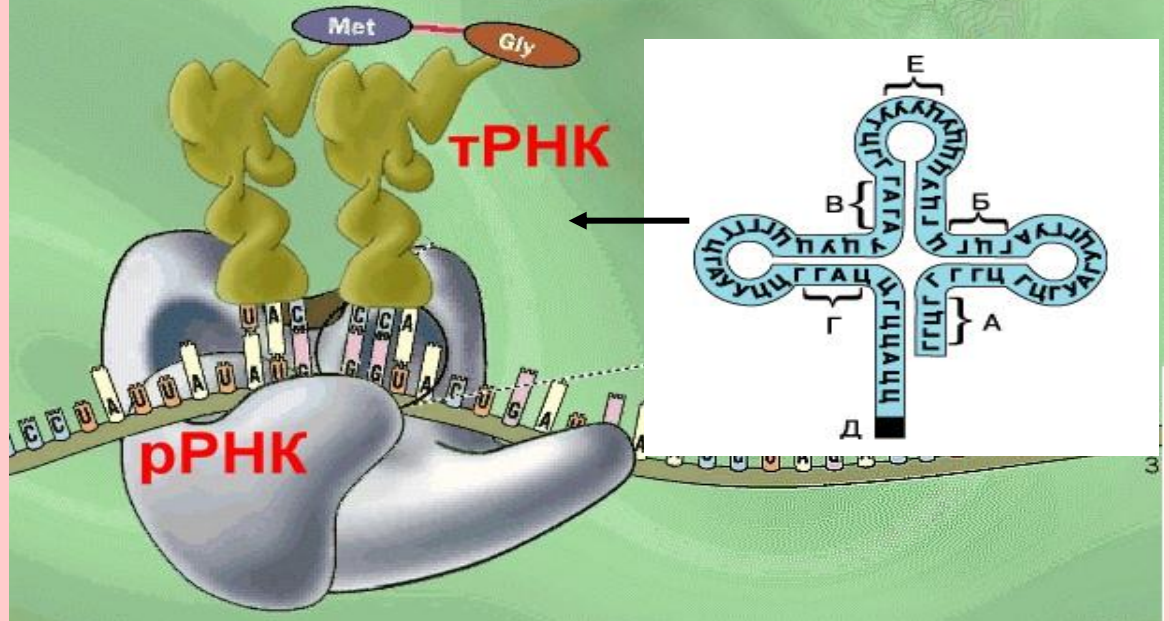
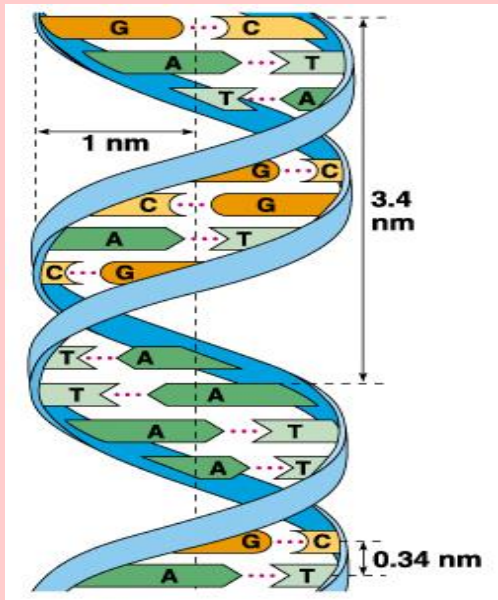
DNK strukturalari 1953 yil
g. Дж. Уотсон va Ф. Крик
tomonidan ochilgan

DNK va RNK strukturalari ahamiyati

ДНК

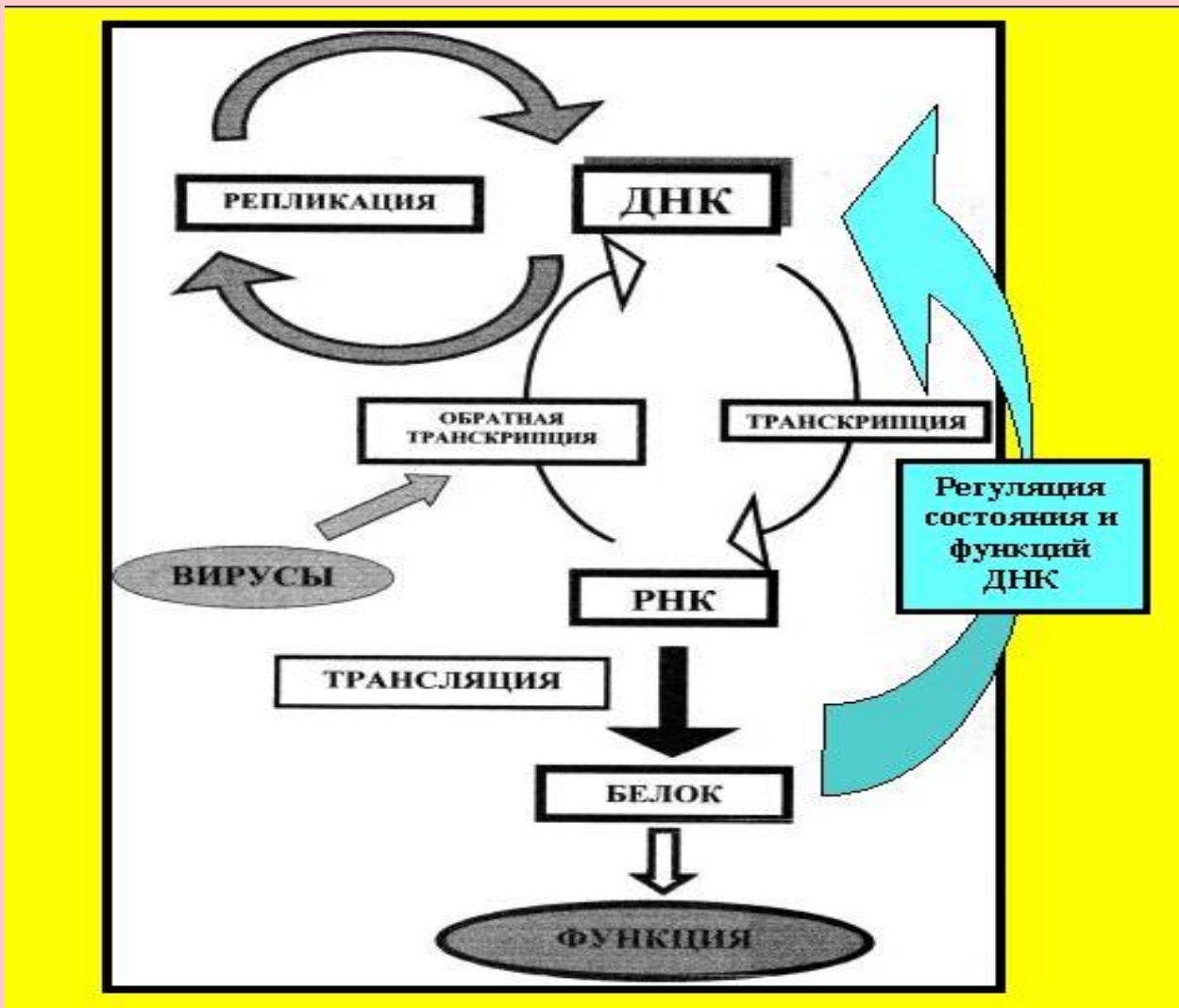


Цитоплазма



Genetik axborotni ko'chirish turlari

- Genetik axborotni ko'chirilishi va irsiy belgilarni nasildan nasilga uzatilishi tirik organizmlarning muhim xususiyatlaridan hisoblanib, hujayra rivojlanishida genetik axborotning taqsimlanishi kuzatiladi.



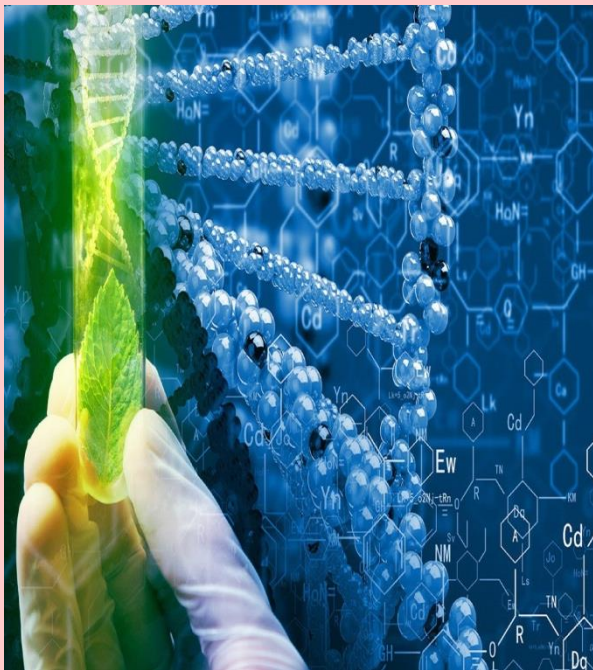
Genetik axborotning ko'chirilish turlari.

Genetik axborotni nasldan naslga ko'chirish

1. **Replikatsiya** – Bir xil sinflar doirasida ya'ni DNK dan DNK ga yoki ayrim viruslarda RNK dan RNK ga genetik axborot ko'chiriladi.

2. **Transkripsiya** – DNK molekulasida joylashgan axborotlarni ayrim qismlarigina ko'chirilib, mexanizmda to'liq axborot ko'chirilmaydi. Transkripsiyada barch turdagi RNK lar: asosiy (mRNK, tRNK, rRNK) va minor RNK lar hosil bo'ladi.

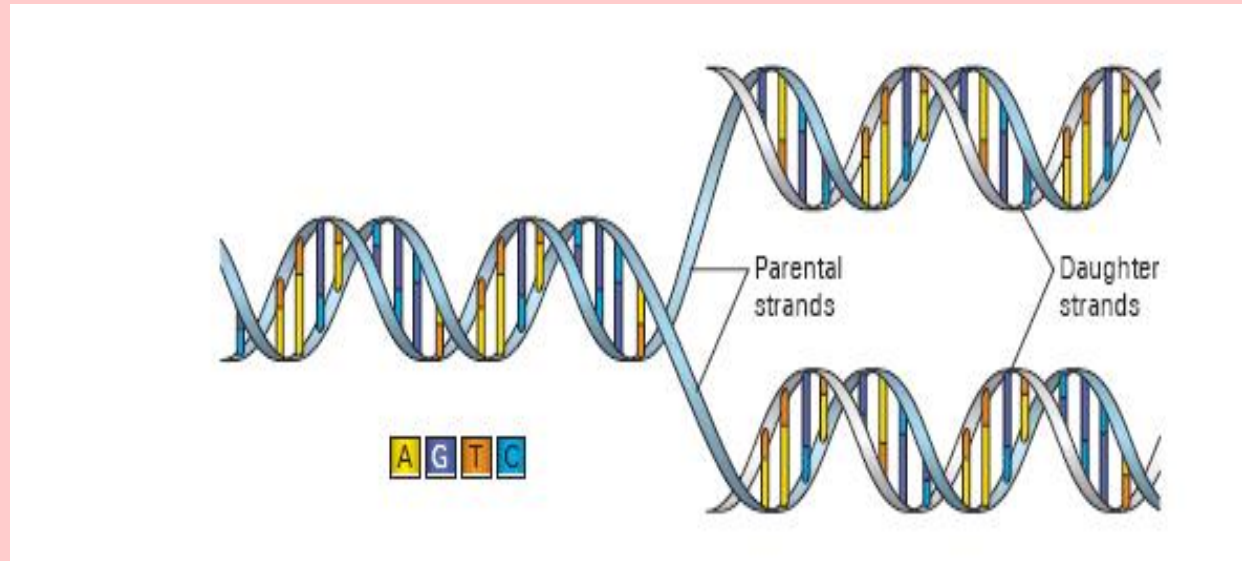
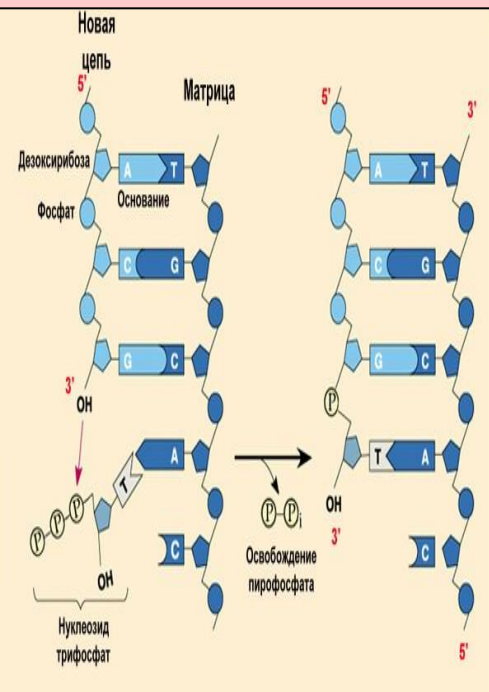
3. Genetik axborotni mRNK dan oqsilga ko'chirish. Mexanizmida faqat mRNK translyastiya qilinib, rRNK, tRNK translyastiyada yordamchi vazifasini bajaradi. **Translyastiya** faqat to'g'ri – mRNK dan oqsilga tomon bo'ladi va u orqaga qaytmaydi.



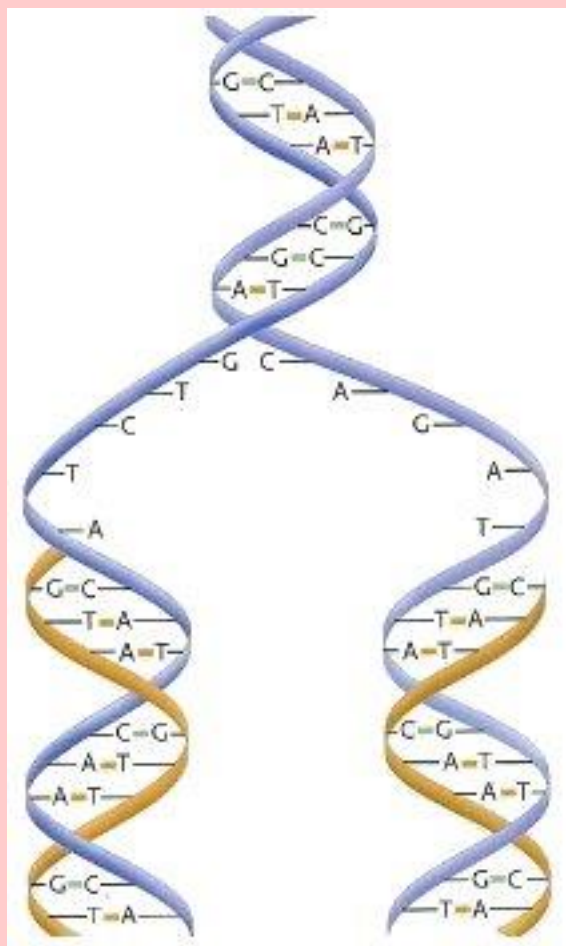
Replikatsiya

Replikatsiya – nusxa olish yoki DNK ni 2 marotaba ko'payishi

- **komplementar zanjirlarni ajralishi;**
- **komplementar prinsipi asosida ona matrisadan yangi qiz zanjirning shakllanishi;**
- **natijada genetik axborot to'liq uzayadi.**

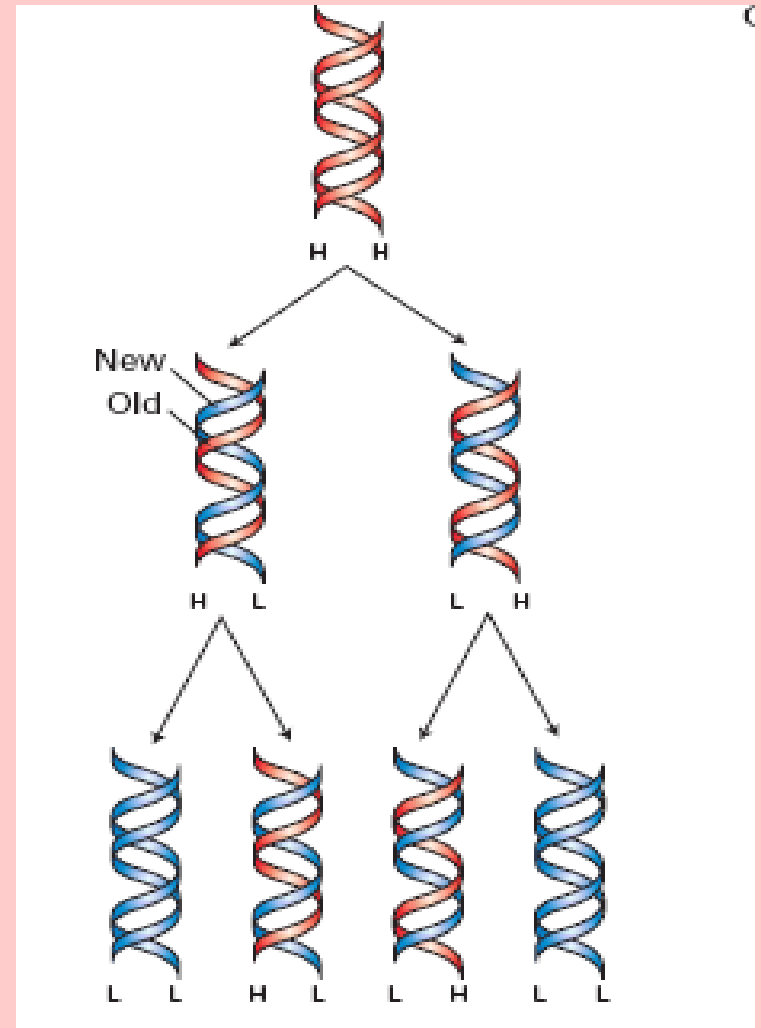


Replikatsiya



Replikatsiyaning molekulyar mexanizmi.

Replikatsiya mexanizmi
yarim konservativ
hisoblanib –
DNK ona zanjiri 2 yangi
qiz zanjiriga o'tishi



Replikatsiya

Replikativ vilka

- **boshlovchi zanjir replikativ vilkaning** (5' → 3') yo'nalishida.
- **kech qoluvchi zanjir Okazaki fragmentlaridan sintezlanadi** (1000 p.n.), so'ng tikiladi

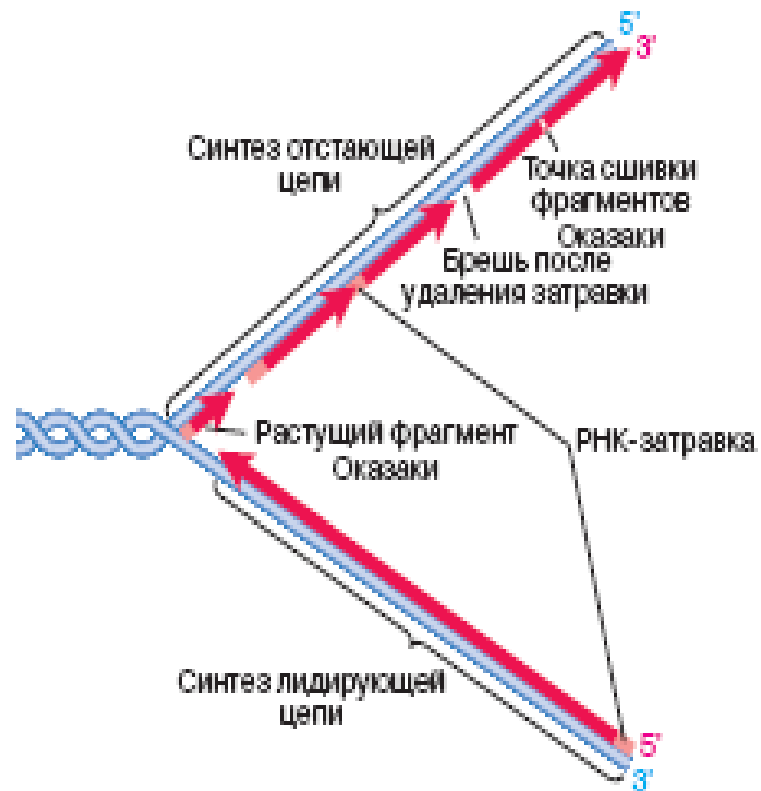


Рис. 3. Схема образования дочерних цепей ДНК в репликативной вилке. Лидирующая цепь синтезируется непрерывно, отстающая цепь сшивается из фрагментов Оказики после удаления РНК-затравок и заделывания брешей

Replikatsiya amalga oshishi uchun sharoitlar

- 1) Qurilish materiali sifatida dezoksiribonukleotidtrifosfatlar (dATF, dGTF, dSTF, dTTF) bo'lishi kerak;
- 2) DNK ning qo'sh spiralining yechilishi;
- 3) Zatravka (tomizg'i) hosil bo'lishi - (ATF, GTF, STF, UTF zarur)
- 4) Zatravka hosil bo'lishi va DNKni yangi polinukleotid zanjirini hosil qilish uchun zarur fermentlar bo'lishi

Replikatsiyaning fermentlari

1. **Geraza** – DNK matritsani supperspiralni uzish uchun;
2. **Xelikaza** – komplementar azot asoslarining vodorod bog'larini uzish uchun;
3. **DBO** – DNK bog'lovchi oqsil. DNK bilan bog'lanib ajralgan spiralni bir – biriga qo'shilib ketmasligi uchun;
4. **Primaza** – 5' ohiri – 3' yo'nalishida RNK zatrovka sintezlanadi.
5. **DNK polimeraza – I** yoki **ribonukleaza – H** – replikatsiyada RNK zatrovkani parchalaydi (gidrolizida qatnashadi);
6. **DNK polimeraza – II**
7. **DNK polimeraza – III** – replikatsiyaning asosiy fermenti bo'lib, bir – biridan ajralgan DNK zanjirida 5' – 3' yo'nalishida DNK uchastkasi sintezida ishtirok etadi;

ДНК-полимераза III

ssb-белки

Хеликаза

Праймаза

ДНК-полимераза I

Фрагмент Оказаки

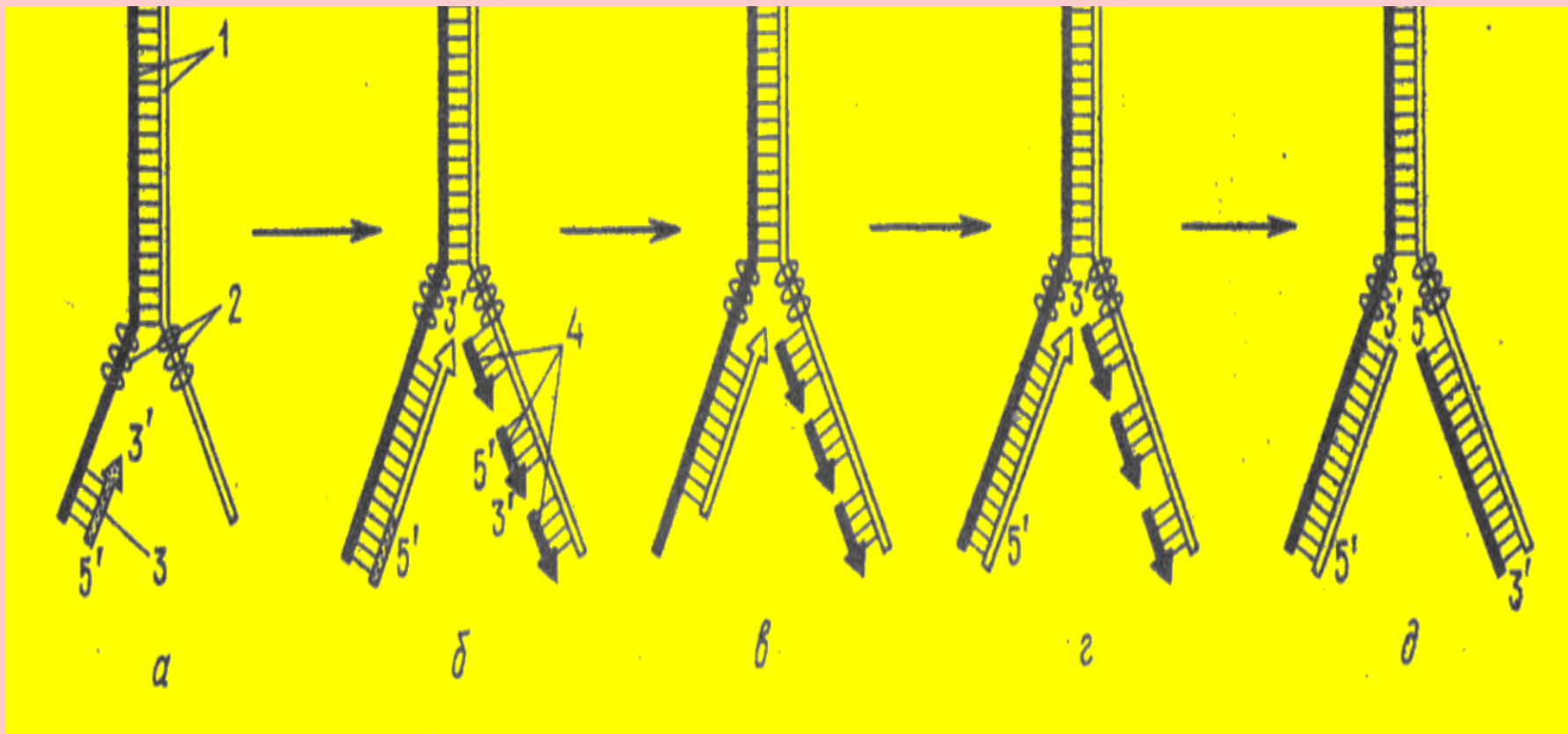
ДНК-лигаза



Функции ДНК-лигазы

Старт

Финиш



- a)** ona DNK zanjirining ajralishi va RNK – zatrovka sentizi
b) 5'-3' yo'nalishida okazaki fragmentlari sentizi va DNK , RNK gibridini hosil bo'lishi.
v) RNK – zatrovka gidrolizi
g) RNK – zatrovka o'rnida komplementar DNK zanjirining qurilishi.
d) komplementar DNK zanjirini fragmentlarini tikilishi.
1) ona zanjiri **2)** ajratuvchi oqsil **3)** RNK **4)** okazaki fragmentlari

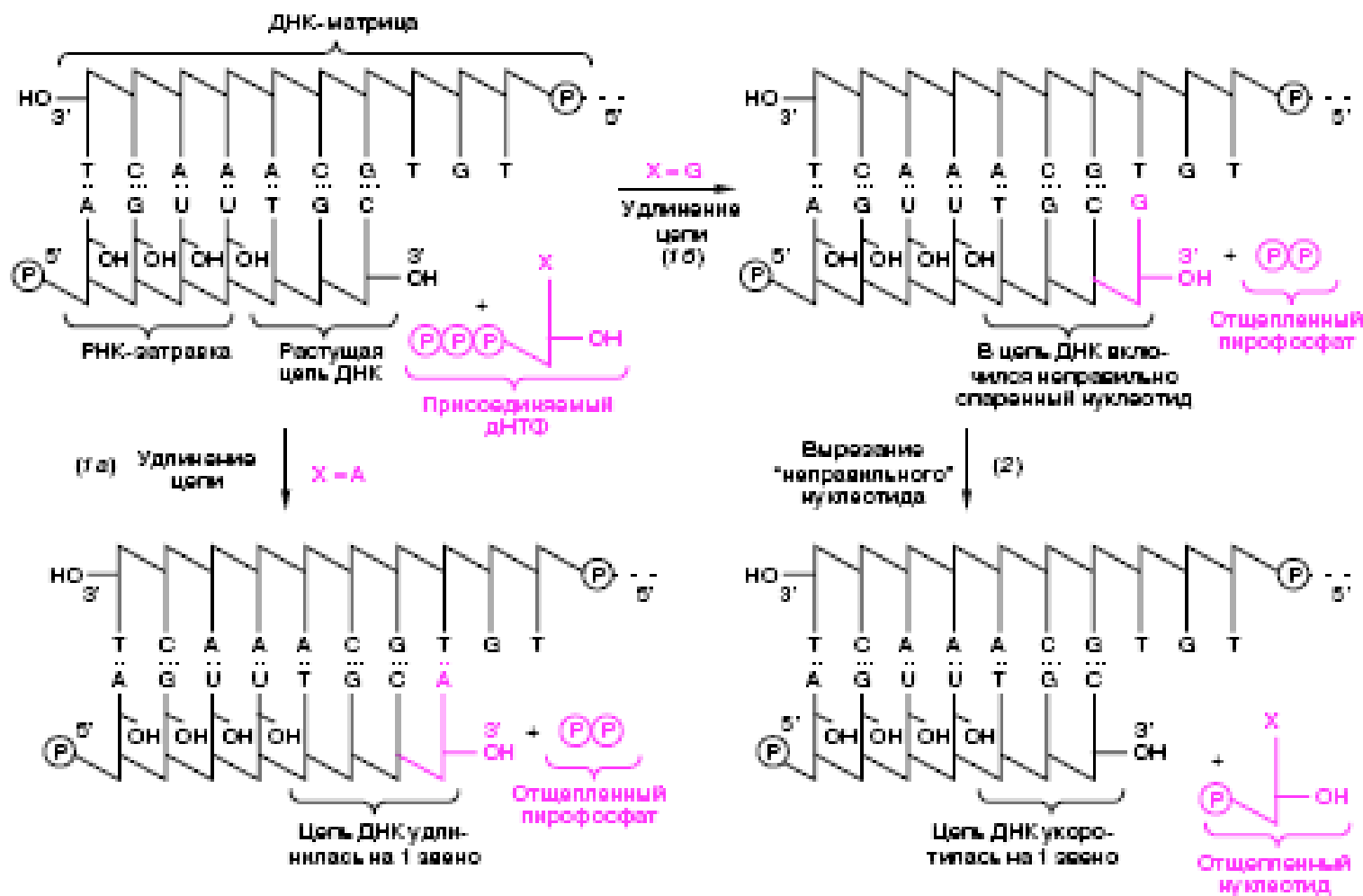
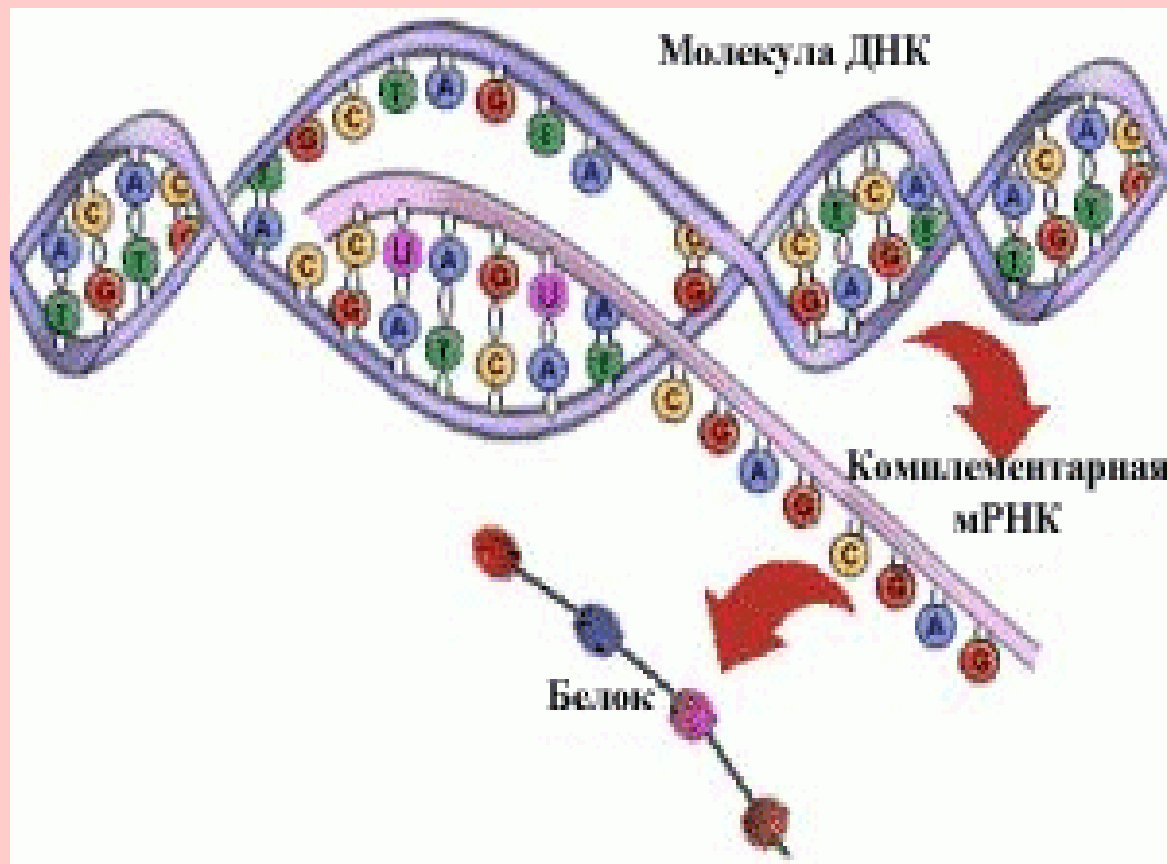


Рис. 3. ДНК-полимеразы катализируют при наличии РНК-затравки синтез ДНК из дезоксирибонуклеозидтрифосфатов (дНТФ), комплементарных нуклеотидам ДНК-матрицы, наращивая цепь по одному звену (стадия 1а). Они проверяют правильность подбора последней пары оснований и в случае присоединения неправильно спаренного нуклеотида (стадия 1б) вырезают его (стадия 2). РНК-затравка отличается от ДНК структурой сахарного остатка (содержит вместо 2'-деоксирибозы рибозу, что схематически отражено как наличие OH-группы) и присутствием основания урацила (U) вместо тимина (T).

Transkripsiya mexanizmi

- DNK matritsasida kechadigan barcha sintez jarayonlar DNK da yozilgan axborot asosida amalga oshadi.
- RNK ning barcha turlari sintezlanishida asoslarning komplementar bo'lishiga binoan DNK asoslarining tartibi RNK asoslarining tartibini belgilaydi.
- Matritsa sifatida ikki zanjirli DNK dan foydalaniladi.



Transkripsiya – xromosomalarda 95% mRNK 5% tRNK va rRNK to'g'ri keladi.

Transkripsiya III bosqichdan iborat bo'ladi:

- 1. Initsiatsiya – sintezni boshlanishi. RNK polimerazani DNK promotor qismiga bog'lanishi**
- 2. Elongatsiya – m RNK sintezini uzayishi**
- 3. Terminatsiya – terminator qismida m RNK sintezini tugashi**

RNK sintezi – tanskripsiya uchun zarur sharoit:

- DNK matritsada sintezlanayotgan RNK sintezida ishtirok etuvchi DNKga qaram RNK polimeraza fermenti.**
- Ribonukleotidtrifosfatlar (ATF, GTF, STF, UTF) Mg²⁺ ioni**
- Yechilgan DNKning faol qismi, yani transkriptsiyaga uchraydigan DNK bo'lagi.**

Prosessing – mRNK ning faol molekulasini shakillanishi

1. **Splyasing** –
Intronlarning ajratilishi
(axborot saqlamydigan
gen qismlarini).

Ekzonlar - axborot
saqlaydigan gen qismlari.

2. mRNK ni 3'-ohiri poly(A)
ga birikishi.

3. 5'-oxiriga mRNK
qoldig'ini birikishi
metilguanozin (“kep”).

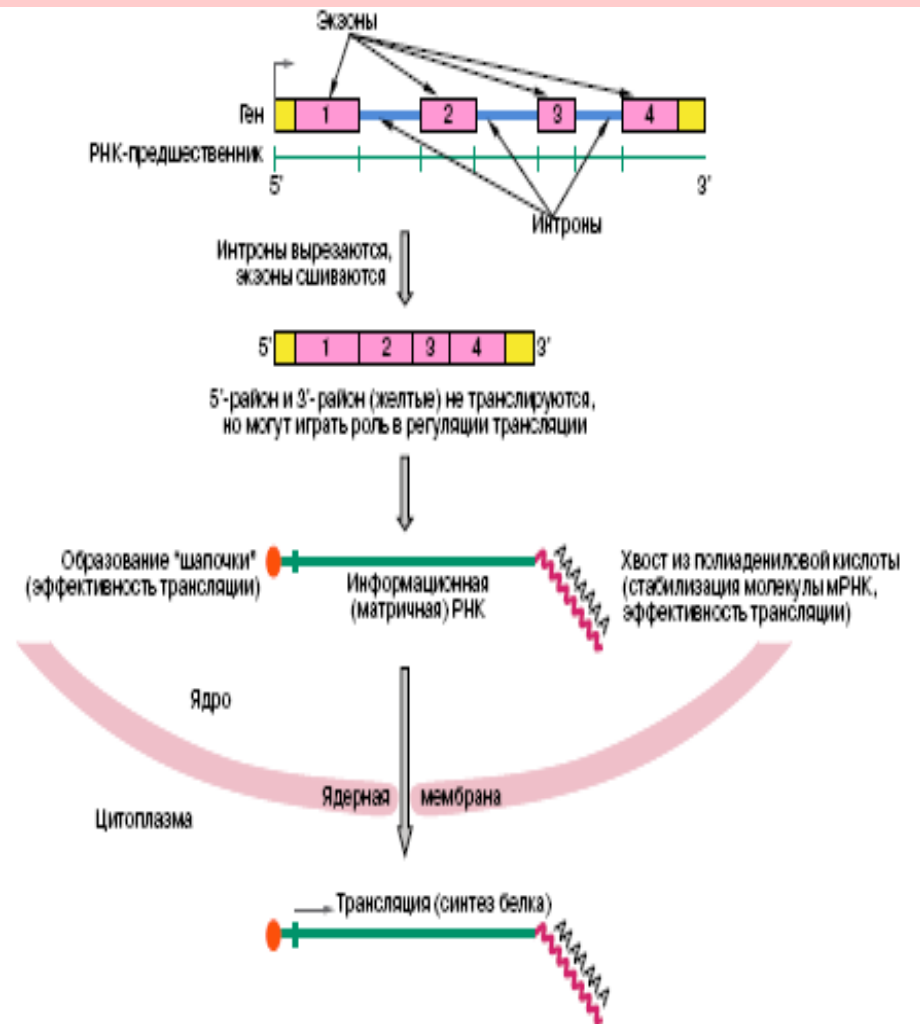
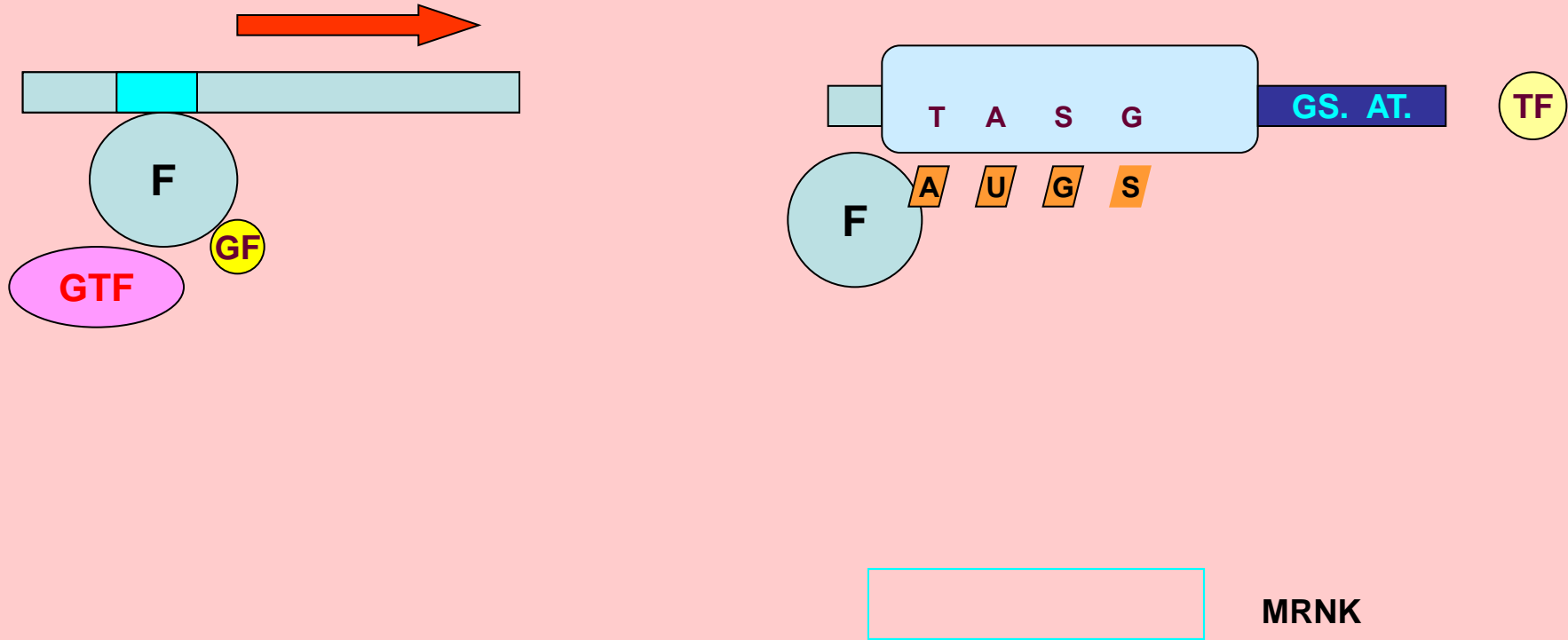
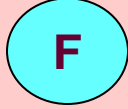


Рис. 1. Созревание информационной РНК: нуклеотидные последовательности интронов удаляются, экзоны сшиваются (сплайсинг). Стрелка на 5'-конце указывает начало транскрипции.

Transkripsiya



Yetilmagan mRNK



Yetilgan mRNK

Transkripsiyada xromosomalarda 95% mRNK 5% tRNK va rRNK to'g'ri keladi.

Transkripsiya III bosqichdan iborat bo'ladi:

- 1. Initsiatsiya (boshlanishi)**
- 2. Elongatsiya (davom etishi yoki cho'zilishi)**
- 3. Terminatsiya (tugashi)**

RNK sintezi ya'ni transkripsiya uchun quyidagi sharoit zarur:

DNK matritsasida sintezlanayotgan RNK sintezida ishtirok etuvchi DNKga qaram RNK polimeraza fermenti.

Hamma 4 ta ribonukleozidtrifosfatlar (ATF, GTF, STF, UTF) Mg²⁺ ioni

Yechilgan DNKning faol qismi, yani transkripsiyaga uchraydigan DNK bo'lagi.

Transkripsiyada xromosomalarda 95% mRNK 5% tRNK va rRNK to'g'ri keladi.

Transkripsiya III bosqichdan iborat bo'ladi:

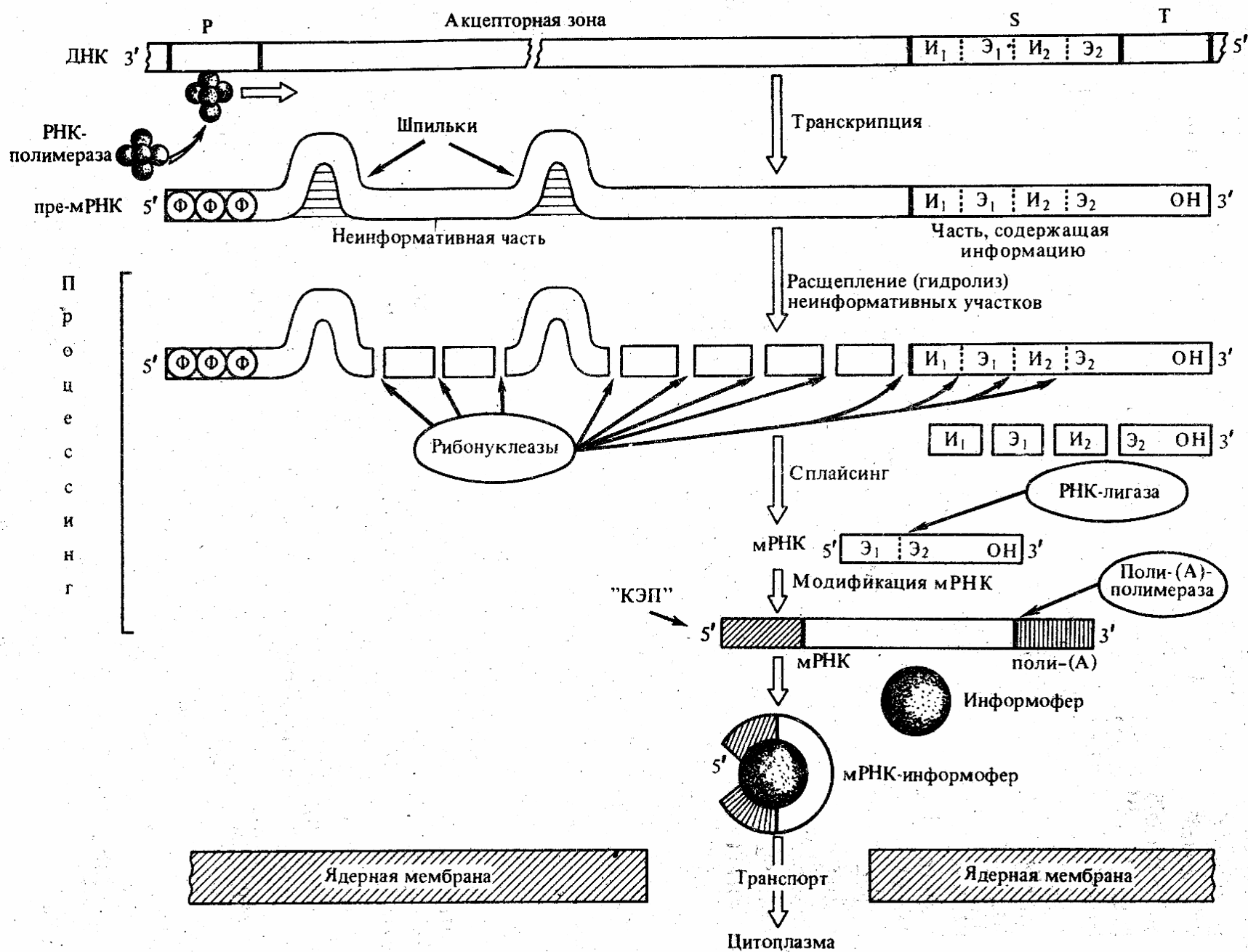
- 1. Initsiatsiya (boshlanishi)**
- 2. Elongatsiya (davom etishi yoki cho'zilishi)**
- 3. Terminatsiya (tugashi)**

RNK sintezi ya'ni transkripsiya uchun quyidagi sharoit zarur:

DNK matritsasida sintezlanayotgan RNK sintezida ishtirok etuvchi DNKga qaram RNK polimeraza fermenti.

Hamma 4 ta ribonukleozidtrifosfatlar (ATF, GTF, STF, UTF) Mg²⁺ ioni

Yechilgan DNKning faol qismi, yani transkripsiyaga uchraydigan DNK bo'lagi.



Transkripsiya va posttranskripsiya jarayonlarini cxemasi

DNKdan RNKni hosil bo'lishida DNKning bir zanjiri olinadi, uni transkripton yoki operon deyiladi. Transkriptonning uzunligi 300 dan 10 00000000 tagacha ya'ni 10⁸ nukleotidgacha bo'ladi. Transkriptonning transkripsiyalanadigan qismi promoter. Unga transkripsiyani engillashtiradigan oqsillar va RNK-polimeraza birikadi. Transkripton promotor qismidan, akseptor zonasidan va intron - ekzonlar saqlagan struktur genlardan tuzilgan. Transkripton ohirida joylashgan nukleotidlar – terminator, transkripsiyani tamom bo'lgani haqida axborot beradi. Sintez 3'- 5' yo'nalishida boradi.

Initsiatsiya

DNK ga qaram RNK-polimeraza romotorga birikishi jarayonida sodir bo'ladi. RNK polimeraza fermenti olinadi, u 5 ta subbirlikdan tuzilgan, 1 tasi (sigma) σ -faktor, 4 tasi kor ferment (lot. cor – yurak) deyiladi. σ -faktor kor-fermentdan osonlik bilan ajraladi. Bu σ -faktor promotor bilan bog'lanib, transkripsiyaning boshlang'ich nuqtasini belgilaydi. Sigma faktor promotor qismiga kelib joy tanlaydi, qolgan 4ta kor- fermentlar shu joyga kelib joylashadi, sigma faktor esa chiqib ketadi. Shu fermentlar DNK bo'ylab siljiydi (yuradi) ya'ni DNK ning nusxasini ko'chirib oladi. Demak transkripsiyaning uzayishi - elongatsiyasi RNK-polimerazaning DNK matritsasi bo'ylab siljishi natijasida amalga oshadi.

Navbat bilan keluvchi har bir nukleotid DNK-matritsadagi komplementar azot asosi bilan juftlashadi, RNK-polimeraza esa uni fosfodiefir bo'g'lari bilan RNK ning o'suvchi zanjiriga "biriktiradi". Nukleotid zanjir 5'-3' yo'nalishida uzayadi. Uzayish (elongatsiya) tezligi 1 soniyada 50-60 ta nukleotidni tashkil qiladi. DNK dan RNK nusxa olishi natijasida pre-mRNKga aylanadi. Bu jarayon davom etaveradi toki stop signal kelguncha. Bu **transkripsiya** deyiladi ya'ni DNKning 1ta zanjiridan pre-mRNKning hosil bo'lishi deyiladi. Hosil bo'lgan pre-mRNK yetilmagan bo'ladi, u posttranskripsiya jarayoniga uchraydi. Pre - mRNK ning posttranskripsion o'zgarishi - yadroda RNK ning barcha turlari posttranskripsion yetilish yoki protsessing bosqichini o'taydilar. Protsessingda pre-RNK dagi axborot saqlamaydigan "ortiqcha" qismi olib tashlanadi va "yetilgan" – ma'lum bir vazifani bajaradigan RNK hosil bo'ladi.

Protssessingda uchta jarayon bajariladi:

- 1. Pre-RNK dagi axborot saqlaydigan qismlar kesib, ajratib olinadi;**
- 2. Axborot saqlovchi "uzilgan" genlarning birikishi – splaysinggi kuzatiladi;**
- 3. RNK ning 5'- 3' -uchki qismlarining modifikatsiyasi amalgam oshadi**

Bu protsessing deyiladi. Hosil bo'lan pre - RNK 5'-3' yo'nalishida bo'lib, 5' tomoni har doim 3- fosfatdan(f-f-f), iborat, 3' – tomon oxiri erkin - OH bilan saqlaydi. Bundan tashqari pre - RNKda informatsiya saqlaydigan va saqlamaydigan qismlar bo'ladi. Bu qismlar ekzo va endonukleazalar ta'sirida gidrolizga uchrab ekzon va intronlarga bo'linadi. Hosil bo'lgan ekzon va intronlar splaysing jarayoniga uchraydi. Ya'ni intron va ekzonlar ajraladi. RNK ligaza fermenti ekzonlarni birlashtiradi, chunki ekzonlar aktiv gen saqlovchi qism bo'ladi. Ribonukleaza fermenti ekzonlarning parchalanmasligi uchun ular modifikatsiyaga uchraydi, mRNK ning 5¹-tomoniga “qalpoq” yoki “KEP” deb nomlanadigan oligonukleotid ulanadi. Bu “qalpoq” 2 yoki 3 ta metillangan nukleotiddan iborat. Ushbu metillangan “qalpoq” mRNK ni 5¹-ekzonukleza ta'siridan himoya qiladi.

3' tomonida poli-A poliadenil fragmenti (200 nukliotiddan tuzilgan) bilan qoplanadi, bu yerda poliadenin polimeraza fermenti qatnashadi va RNK lar hosil bo'ladi. Transkripsiya oxirida sintezlangan RNK DNK dan ajraladi. Transkripsiyaning birlamchi mahsuloti RNK DNK transkriptonining komplementar holda to'liq nusxasi bo'lib hisoblanadi. Hosil bo'lgan etilgan RNK lar yadrodan infformofer oqsili bilan qoplanib membrana yadrosidan kompleks holatda sitoplazmaga transportlanadi. infformofer oqsillar ularni parchalanishdan saqlaydi va o'tkazilishini engillashtiradi. Bu yerda infformofer oqsili matrisali RNK hosil bo'lib 5% ribosomal, transport RNKlar hosil qiladi.